

TS-396

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 1 月 2 5 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 4 0 7 5 8
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 4 0 7 5 8]

出 願 人
Applicant(s): 東ソー株式会社

2 0 0 3 年 1 1 月 1 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PA211-0917

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 29/147

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市宮の前 1 丁目 1 番 3 1 号 - 3 0 1

 【氏名】 宮田 卓也

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市政所 4 丁目 5 番 5 - 3 0 6

 【氏名】 中 俊雄

【発明者】

 【住所又は居所】 山口県新南陽市大神 4 丁目 1 番 2 の 1

 【氏名】 香川 巧

【特許出願人】

 【識別番号】 000003300

 【氏名又は名称】 東ソー株式会社

 【代表者】 土屋 隆

 【電話番号】 (03)5427-5134

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 003610

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

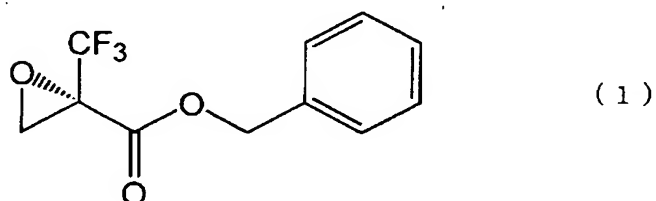
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性含フッ素化合物類、及びこれらの製造方法

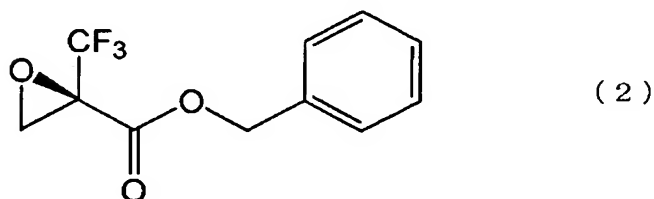
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (1) 又は式 (2)

【化 1】



【化 2】



で示される光学活性含フッ素化合物類。

【請求項 2】 α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルを不斉エポキシ化反応することを特徴とする請求項 1 に記載の式 (1) 又は式 (2) で示される光学活性含フッ素化合物類の製造方法。

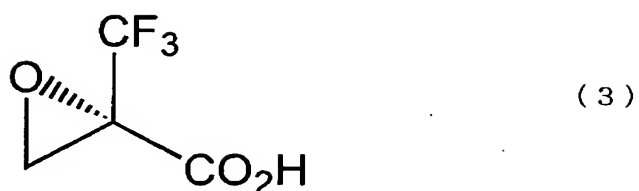
【請求項 3】 (A) 希土類金属アルコキシド、(B) 光学活性 1, 1'-ビ-2-ナフトール、(C) トリフェニルフォスフィンオキシド、及び (D) クメンヒドロパーオキシド又は *tert*-ブチルヒドロパーオキシドからなる触媒存在下、不斉エポキシ化反応することを特徴とする請求項 2 に記載の光学活性含フッ素化合物類の製造方法。

【請求項 4】 (A) 希土類金属アルコキシドが、ランタノイドトリイソプロポキシドであることを特徴とする請求項 3 に記載の光学活性含フッ素化合物類の製造方法。

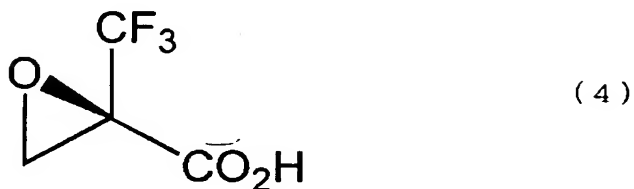
【請求項 5】 (A) 希土類金属アルコキシドが、ランタントリイソプロポキシドであることを特徴とする請求項 3 に光学活性含フッ素化合物類の製造方法。

【請求項 6】 下記式 (3) 又は式 (4)

【化 3】



【化 4】



で示される光学活性含フッ素化合物類。

【請求項 7】 請求項 1 に記載の式 (1) で示される光学活性含フッ素化合物を水素添加反応することを特徴とする請求項 6 に記載の式 (3) で示される光学活性含フッ素化合物の製造方法。

【請求項 8】 請求項 1 に記載の式 (2) で示される光学活性含フッ素化合物を水素添加反応することを特徴とする請求項 6 に記載の式 (4) で示される光学活性含フッ素化合物の製造方法。

【請求項 9】 請求項 6 に記載の式 (3) で示される光学活性含フッ素化合物と金属水素化物を反応させることを特徴とする (S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の製造方法。

【請求項 10】 請求項 6 に記載の式 (4) で示される光学活性含フッ素化合物と金属水素化物を反応させることを特徴とする (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、光学活性 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸、及びその製造中間体の製造方法に関する。光学活性 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸は、医薬・農薬等の

中間体として非常に有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の従来の製造方法としては、例えば、光学活性 α -フェニルエチルアミン等を用いたラセミ体 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の光学分割による製造方法が知られている（例えば、特許文献 1、非特許文献 1、非特許文献 2 参照）。

【0003】

また、ラセミ体 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸エステル誘導体を用いて加水分解することによって光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造する方法が知られている（例えば、特許文献 2 参照）。

【0004】

【特許文献 1】

特開平 5-286915 号公報

【特許文献 2】

国際公開第 97/38124 号パンフレット

【非特許文献 1】

J. Chem. Soc., 2329-2332, 1951

【非特許文献 2】

J. Med. Chem., 39, 4592-4601, 1996

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、光学分割剤を用いた製造方法においては、数回以上再結晶を繰り返した後、さらに脱分割剤処理を実施する必要があるため効率に問題がある。また、不斉合成法によって効率よく光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造する方法は知られていない。

【0006】

本発明は、上記の課題を解決するためになされたものであり、その目的は、医薬、農薬等の有用な中間体である光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の製造方法として、光学分割剤、酵素を使用することなく、不斉合成法によって容易かつ効率的に製造する新規方法を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造する方法について鋭意検討した結果、 α, α, α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルの不斉エポキシ化反応を経て、光学活性 2, 3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルを調製、次いで金属水素化物と反応させることにより、光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を容易に効率よく製造できることを見出し、発明を完成するに至った。

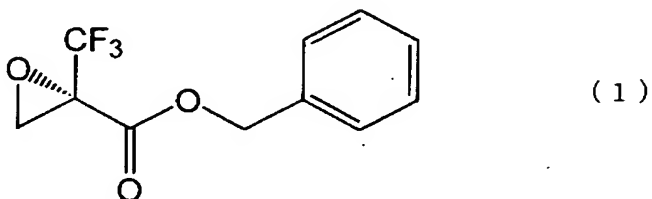
【0008】

すなわち本発明は、

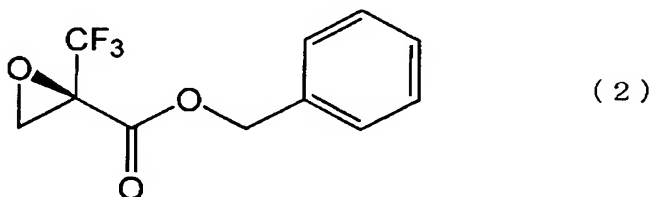
①：下記式 (1) 又は式 (2)

【0009】

【化5】



【化6】



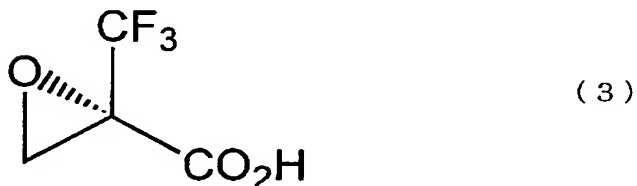
で示される光学活性含フッ素化合物類、

②: α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルを不斉エポキシ化反応することを特徴とする上記式 (1) 又は式 (2) で示される光学活性含フッ素化合物類の製造方法、

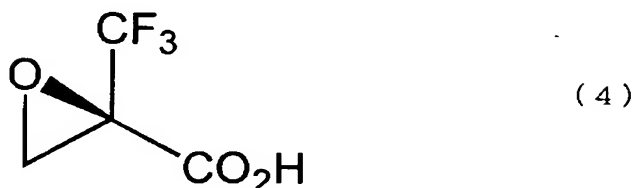
③: 下記式 (3) 又は式 (4)

【0010】

【化7】



【化8】



で示される光学活性含フッ素化合物類、

④: 上記式 (1) で示される光学活性含フッ素化合物を水素添加反応することを特徴とする上記式 (3) で示される光学活性含フッ素化合物の製造方法、

⑤: 上記式 (2) で示される光学活性含フッ素化合物を水素添加反応することを特徴とする上記式 (4) で示される光学活性含フッ素化合物の製造方法、

⑥: 上記式 (3) で示される光学活性含フッ素化合物と金属水素化物を反応させることを特徴とする (S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の製造方法、並びに

⑦: 上記式 (4) で示される光学活性含フッ素化合物と金属水素化物を反応させることを特徴とする (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の製造方法である。

【0011】

本発明を以下詳細に説明する。

【0012】

本発明の上記式(1)又は式(2)で示される光学活性含フッ素化合物類は、 α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルを不斉エポキシ化反応することにより製造することができる。

【0013】

本発明の方法において、 α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルの調製方法としては特に限定するものはないが、例えば、 α , α , α -トリフルオロメタクリル酸を塩化チオニルで処理して α , α , α -トリフルオロメタクリル酸クロライドとした後、エーテル、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、ベンジルアルコールと反応させることによって調製される。

【0014】

本発明の方法において、上記式(1)で示される光学活性含フッ素化合物の調製にあたっては、各種不斉エポキシ化反応が適用可能である。例えば、チタンテトライソプロポキシド、酒石酸誘導体を用いる方法、シンコナアルカロイド誘導体等の四級アンモニウム塩を用いる方法、ポリアミノ酸を用いる方法、亜鉛、リチウム、マグネシウム、ランタノイド等の金属、光学活性1, 1'-ビ-2-ナフトール誘導体等の不斉配位子を用いる方法、光学活性ジオキシランを用いる方法、salen-マンガン錯体を用いる方法等が挙げられるが、本発明の方法においては、(A)希土類金属アルコキシド、(B)光学活性1, 1'-ビ-2-ナフトール、(C)トリフェニルフォスフィンオキシド、及び(D)クメンヒドロパーオキシド又はtert-ブチルヒドロパーオキシドからなる触媒存在下、不斉エポキシ化反応することが好ましい。

【0015】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に使用する希土類金属アルコキシドとしては、特に限定するものではないが、具体的には、スカンジウムトリメトキシド、スカンジウムトリエトキシド、スカンジウムトリイソプロポキシド、スカンジウムトリ-n-プロポキシド、イットリウムトリメトキシド、イットリウムトリエトキシド、イットリウムトリイソプロポキシド、イットリウムトリ-n-プロポキシド、ランタニウムトリメトキシド、ランタニウムトリエトキシド、ランタン

トリイソプロポキシド、ランタントリーn-プロポキシド、セリウムトリメトキシド、セリウムトリエトキシド、セリウムトリイソプロポキシド、セリウムトリ- n -プロポキシド、プラセオジムトリメトキシド、プラセオジムトリエトキシド、プラセオジムトリイソプロポキシド、プラセオジムトリ- n -プロポキシド、ネオジムトリメトキシド、ネオジムトリエトキシド、ネオジムトリイソプロポキシド、ネオジムトリ- n -プロポキシド、サマリウムトリメトキシド、サマリウムトリエトキシド、サマリウムトリイソプロポキシド、サマリウムトリ- n -プロポキシド、ユーロピウムトリメトキシド、ユーロピウムトリエトキシド、ユーロピウムトリイソプロポキシド、ユーロピウムトリ- n -プロポキシド、ガドリウムトリメトキシド、ガドリウムトリエトキシド、ガドリウムトリイソプロポキシド、ガドリウムトリ- n -プロポキシド、テルビウムトリメトキシド、テルビウムトリエトキシド、テルビウムトリイソプロポキシド、テルビウムトリ- n -プロポキシド、ディスプロシウムトリメトキシド、ディスプロシウムトリエトキシド、ディスプロシウムトリイソプロポキシド、ディスプロシウムトリ- n -プロポキシド、ホルミウムトリメトキシド、ホルミウムトリエトキシド、ホルミウムトリイソプロポキシド、ホルミウムトリ- n -プロポキシド、エルビウムトリメトキシド、エルビウムトリエトキシド、エルビウムトリイソプロポキシド、エルビウムトリ- n -プロポキシド、ツリウムトリメトキシド、ツリウムトリエトキシド、ツリウムトリイソプロポキシド、ツリウムトリ- n -プロポキシド、イッテルビウムトリメトキシド、イッテルビウムトリエトキシド、イッテルビウムトリイソプロポキシド、イッテルビウムトリ- n -プロポキシド、ルテニウムトリメトキシド、ルテニウムトリエトキシド、ルテニウムトリイソプロポキシド、ルテニウムトリ- n -プロポキシド等が挙げられる。

【0016】

本発明の方法においては、希土類金属アルコキシドとして、ランタントリイソプロポキシド、セリウムトリイソプロポキシド、プラセオジムトリイソプロポキシド、ネオジムトリイソプロポキシド、サマリウムトリイソプロポキシド、ユーロピウムトリイソプロポキシド、ガドリウムトリイソプロポキシド、テルビウムトリイソプロポキシド、ディスプロシウムトリイソプロポキシド、ホルミウムト

リイソプロポキシド、エルビウムトリイソプロポキシド、ツリウムトリイソプロポキシド、イッテルビウムトリイソプロポキシド、ルテニウムトリイソプロポキシド等のランタノイドトリイソプロポキシドが好ましく、これらのうち、ランタントリイソプロポキシド、イッテルビウムトリイソプロポキシドがさらに好ましく、ランタントリイソプロポキシドが特に好ましい。

【0017】

本発明の方法において、希土類金属アルコキシドの調製方法は特に限定されない。また、希土類金属アルコキシドの使用量としては、反応に用いる α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルに対して通常 0.1 モル%～30 モル%使用する。

【0018】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に使用する光学活性 1, 1'-ビ-2-ナフトールの量は、反応に使用するランタノイドトリイソプロポキシドに対して通常 1～2 モルであるが、好ましくは 1～1.2 モル量である。

【0019】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に使用するトリフェニルフォスフィンオキシドの量は、反応に使用するランタノイドトリイソプロポキシドに対して、1～5 モル量であるが、好ましくは 1.1～3 モル量使用する。

【0020】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に使用するクメンヒドロパーオキシド又は *tert*-ブチルヒドロパーオキシドの量は、触媒形成時にランタノイドトリイソプロポキシドに対して通常 1～4 モル量使用し、さらに反応時には反応に用いる α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルに対して通常 1～2 モル量使用する。

【0021】

本発明の方法においては、上記式 (1) で示される光学活性含フッ素化合物の調製にあたっては、ランタノイドトリイソプロポキシド、(R)-1, 1'-ビ-2-ナフトール、トリフェニルフォスフィンオキシド及びクメンヒドロパーオキシドからなる触媒を用い、クメンヒドロパーオキシドにより不斉エポキシ化反

応を行うことが特に好ましい。同様に、上記式(2)で示される光学活性含フッ素化合物の調製にあたっては、ランタノイドトリイソプロポキシド、(S)-1, 1'-ビ-2-ナフトール、トリフェニルフォスフィンオキシド及びクメンヒドロパーオキシドからなる触媒を用い、クメンヒドロパーオキシドにより不斉エポキシ化反応を行うことが特に好ましい。

【0022】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に際しては、ランタノイドトリイソプロポキシド、光学活性1, 1'-ビ-2-ナフトール、トリフェニルフォスフィンオキシド及びクメンヒドロパーオキシドからなる触媒溶液を予め調製し、基質とクメンヒドロパーオキシド又はtert-ブチルヒドロパーオキシドとを混合して触媒溶液に供給し反応を行なっても良いし、基質とクメンヒドロパーオキシド又はtert-ブチルヒドロパーオキシドを各々別々に触媒溶液に供給し反応を行なっても良い。

【0023】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に際しては、系内を無水に保つために、必要に応じて、粉末又は成型体のモレキュラーシーブス3A、モレキュラーシーブス4A等のゼオライトを適量使用しても良い。

【0024】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応に適用可能な溶剤としては、具体的には、テトラヒドロフラン(以下THFと略す)、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素類等が挙げられるが、好ましくはエーテル類であり、特にTHFが好ましい。

【0025】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応の反応温度としては、-50℃～50℃の範囲で実施可能であるが、上記式(1)又は式(2)で示される光学活性含フッ素化合物類を高光学純度で得るためには、-30℃～10℃での実施が望ましい。

【0026】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応の反応時間としては、基質濃度、触媒量、触媒濃度、反応温度により異なるが通常基質を添加してから2～24時間以内に反応が完結する。

【0027】

本発明の方法において、不斉エポキシ化反応の後処理としては、特に限定するものではないが、通常、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して触媒を分解させた後、余剰に存在するクメンヒドロパーオキシドを亜硫酸水素ナトリウム水溶液等で分解し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製することにより、目的とする式(1)又は式(2)で示される光学活性含フッ素化合物類を光学純度60～95% eeで与える。

【0028】

本発明の上記式(3)で示される光学活性含フッ素化合物は、上記式(1)で示される光学活性含フッ素化合物を金属触媒存在下、水素添加反応することにより製造することができる。同様に、上記式(4)で示される光学活性含フッ素化合物は上記式(2)で示される光学活性含フッ素化合物を金属触媒存在下、水素添加反応することにより製造することができる。

【0029】

本発明の方法において、水素添加反応に使用する金属触媒は、特に限定するものではないが、具体的には、白金、酸化白金、パラジウム、水酸化パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウム、ラネーニッケル等、及びそれらを炭素、アルミナ、硫酸カルシウム等に担持したもの等が挙げられるが、好ましくは白金、酸化白金である。

【0030】

本発明の方法において、水素添加反応に使用する金属触媒の量は、触媒の種類によって異なるが上記式(1)又は式(2)で示される光学活性含フッ素化合物類に対して金属重量換算で通常0.1～20重量%使用する。

【0031】

本発明の方法において、水素添加反応に適用可能な溶剤としては、反応に不活性であれば特に限定するものではないが、具体的には、水、メタノール、エタノ

ール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸、エーテル類、ベンゼン、ヘキサン、ジオキサン等が挙げられる。これらのうち好ましくはアルコール類であり、メタノールが特に好ましい。

【0032】

本発明の方法において、水素添加反応の反応温度及び反応時間としては、触媒の種類により異なるが、通常、常圧又は加圧下、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲で、5～24時間で反応は完結する。

【0033】

本発明の方法において、水素添加反応の後処理としては、特に限定するものではないが、通常、ろ過により触媒をろ別した後、溶媒を減圧留去することによって目的とする上記式(3)又は式(4)で示される光学活性含フッ素化合物類を得る。

【0034】

本発明の方法において、水素添加反応に使用する上記式(1)又は式(2)で示される光学活性含フッ素化合物類は、必ずしも高純度である必要はなく、例えば、 α, α, α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルの不斉エポキシ化反応終了後、クメンヒドロパーオキシドの分解物であるクミルアルコール、光学活性1, 1'-ビ-2-ナフトール、トリフェニルフォスフィンオキシド等を含む組成物の状態で使用しても良く、上述した反応条件にて水素添加反応は進行する。この場合の後処理としては、特に限定するものではないが、通常、触媒をろ別、溶媒を減圧留去した後、酢酸エチル、水、炭酸水素ナトリウムを添加、攪拌、分層後、水層を塩酸等で酸性にし、酢酸エチルで抽出することで目的とする上記式(3)又は式(4)で示される光学活性含フッ素化合物類を得る。

【0035】

本発明の上記式(3)で示される光学活性含フッ素化合物を金属水素化物で還元することにより、(S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造することができる。同様に、上記式(4)で示される光学活性含フッ素化合物を金属水素化物で還元することにより、(R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造すること

ができる。

【0036】

本発明の方法において、還元反応に使用する金属水素化物は、特に限定するものではないが、具体的には、水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリ-*s*-ブチルホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリシアミルホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化トリ-*s*-ブチルホウ素カリウム、水素化トリシアミルホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素カルシウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-*t*-ブトキシアルミニウムリチウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、これらのうち好ましくは水素化ジイソブチルアルミニウムである。

【0037】

本発明の方法において、還元反応に使用する金属水素化物の量は、上記式（3）又は式（4）で示される光学活性含フッ素化合物類に対して、通常1～5当量使用する。

【0038】

本発明の方法において、還元反応に適用可能な溶剤としては、金属水素化物の種類により異なり、反応に不活性であれば特に限定されない。具体的には、メタノール、エタノール等のアルコール類、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等が挙げられ、例えば、金属水素化物として水素化ジイソブチルアルミニウムを使用する場合はトルエン、ヘキサン等、又はそれらとジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素混合物等が好ましい。

【0039】

本発明の方法において、還元反応における反応温度及び反応時間としては、特に限定するものではないが、通常-100℃～20℃の範囲で、1～24時間で

反応は完結する。

【0040】

本発明の方法において、還元反応における後処理としては、特に限定するものではないが、 -80°C 以下でメタノールを滴下して反応を停止し、塩酸等で反応溶液を酸性にして、次いで塩化ナトリウムを添加後、エーテルで抽出することで (S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸又は (R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を得る。通常、得られた光学活性-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸は、トルエン等の溶剤で再結晶することにより、光学純度 99.9%以上となる。

【0041】

【発明の効果】

本発明によれば、光学分割剤、酵素を使用することなく、不斉合成法によって容易かつ効率的に光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造することができ、従来の方法よりも簡便かつ効率の良い、大量合成に適した新規製造方法が提供された。

【0042】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。なお化合物の分析については下記機器類を使用し実施した。

【0043】

(^1H -NMR及び ^{13}C -NMR測定)

Varian製Gemini-200で実施。

【0044】

(赤外吸光測定)

Perkin Elmer製2000FT-IRで実施。

【0045】

(元素分析)

C, H; Perkin Elmer 製 2400 IICH で実施

F ; HPLC で実施。カラム: 東ソー製 TSK gel IC-Anion-PW_{XL}PEEK (4.6 mm ID×750 mm)、溶離液: 1.3 mM グルコン酸-ホウ砂バッファー、検出器: 電気伝導度検出器。

【0046】

(質量分析)

日立製 M-80B で実施。

【0047】

(比旋光度の測定)

HORIBA 製 SEPA-300 で実施。

【0048】

参考例 1 α, α, α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルの調製
冷却管、攪拌子を備えた 500 ml 二口丸型フラスコに α, α, α -トリフルオロメタクリル酸 (154.0 g, 1.10 mol) と塩化チオニル (170.1 g, 1.43 mol) を加え 5 時間還流した。蒸留することにより沸点 88~92℃ を有する α, α, α -トリフルオロメタクリル酸クロライド (92.6 g) を得た (収率 53%)。また、副生成物として沸点 106℃/31 mmHg を有する α, α, α -トリフルオロメタクリル酸無水物 (34.0 g) を得た (収率 24%)。

【0049】

滴下ロート、攪拌子を備えた 1000 ml 三口丸型フラスコにベンジルアルコール (54.6 g, 0.51 mol) とジエチルエーテル (600 ml) を加えた後、上記で得られた α, α, α -トリフルオロメタクリル酸クロライド (80.0 g, 0.51 mol) を -40℃ で滴下、次いでトリエチルアミン (56.2 g, 0.56 mol) とジエチルエーテル (200 ml) の混合物を滴下した。-40℃ で 1 時間攪拌した後、さらに 0℃ で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加後、エーテルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1: vol/vol) で精製することで α, α, α -トリフルオロメタク

リル酸ベンジルエステル (95.3 g) を得た (収率82%)。

【0050】

(分析結果)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.29 (m, 5H)、6.70–6.67 (m, 1H)、6.38–6.37 (m, 1H)、5.25 (s, 2H)。

【0051】

実施例1 (S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルの調製

滴下ロート及び攪拌機を備えた2000mlの3つ口丸型フラスコを窒素置換した後、モレキュラーシーブス4A (46.3 g、減圧下180℃×4時間予備乾燥品)、(R)-1,1'-ビー2-ナフトール (7.29 g, 25.5 mmol)、トリフェニルフォスフィンオキシド (19.3 g, 69.5 mmol) 及びTHF (250 ml) を加えた。5分間攪拌することにより溶解させた後、ランタントリイソプロポキシド (7.32 g, 23.2 mmol) のTHF溶液 (250 ml) を添加し室温で1時間攪拌した。クメンヒドロパーオキシド (7.06 g, 46.4 mmol) を添加し、さらに室温で2時間攪拌することにより触媒調製を行った。

【0052】

反応溶液が緑色に呈したことを確認後、反応溶液を-20℃に冷却した。クメンヒドロパーオキシド (89.8 g, 0.59 mol) を添加した後、 α, α, α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステル (106.6 g, 0.46 mol) のTHF (500 ml) 溶液を滴下ロートより1時間かけて滴下した。-20℃で12時間攪拌後、 $^1\text{H-NMR}$ で原料の消失を確認した。

【0053】

飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml)、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え反応を停止した後、不溶物をセライトろ過でろ別、次いで分液を行った。有機相を濃縮した後、シリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル=3/1: vol/vol) で原点成分を除去した。さらにシリカゲルカラム

(ヘキサン／酢酸エチル＝9／1：vol／vol) で精製することで (S) - 2, 3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステル (104.7 g) を得た (収率92%, 光学純度78ee%)。なお、光学純度の測定は以下の条件で行なった。

【0054】

カラム：ダイセル社製 CHIRALCEL OD-H (4.6 mm ID×250 mm)

溶離液：ヘキサン／イソプロパノール＝9／1 (vol／vol)

流速：1.0 ml/min

検出器：UV＝254 nm

保持時間：10.3 min (S), 11.2 min (R)。

【0055】

実施例1で得られた (S) - 2, 3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルを光学分割カラム (CHIRALCEL OD-H, ダイセル社製) を用いて単離精製し、分析を行なった。その物性値を以下に示す。

【0056】

(分析結果)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.26 (m, 5H)、5.36–5.22 (m, 2H)、3.27–3.19 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 163.40, 134.15, 128.74, 128.70, 128.19, 121.45 (q, $J=276.5$ Hz), 68.30, 53.94 (q, $J=37.6$ Hz), 49.02

IR (KBr; ν cm^{-1}) 3037, 2965, 1755, 1499, 1457, 1389, 1331, 1237, 1179, 1148, 1078, 1030, 958, 870, 782, 752, 696

元素分析; C 53.67, H 3.68, F 23.42 (Calc.; C 53.64, H 3.74, F 23.15)

MASS (m/z) 246 (M+)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = 9.8^\circ$ ($C = 2.0$, メタノール)。

【0057】

実施例2 (R)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルの調製

(R)-1,1'-ビ-2-ナフトールの代わりに (S)-1,1'-ビ-2-ナフトールを使用して、実施例1と同様に反応を行うことで、(R)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルを得た(収率90%, 光学純度78 ee%)。 ^1H 及び ^{13}C -NMR及びIRスペクトルデータは実施例1に示したものと同一であった。

【0058】

(分析結果)

元素分析; C 53.45, H 3.78, F 23.09 (Calc.; C 53.64, H 3.74, F 23.15)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -9.8^\circ$ ($C = 2.0$, メタノール)。

【0059】

実施例3 (S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸の調製

攪拌子を備えた500mlの丸型3つ口フラスコに (S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステル (20.9g, 84.9 mmol, 99 ee%) を加え、メタノール180mlを添加し溶解させた。酸化白金 (1.63g) を添加した後、反応系を水素で置換した。4時間室温で攪拌した後、酸化白金をろ別した。溶媒を減圧留去した後、(S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸 (11.9g) を得た(収率90%)。

【0060】

(分析結果)

^1H -NMR (CDCl_3) δ 9.28 (br, 1H)、3.36-3.25 (m, 2H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 168.76, 121.25 (q, $J = 27.5$

. 6 Hz), 53.71 (q, $J=38.5$ Hz)

IR (KBr; ν cm^{-1}) 3528, 2928, 1744, 1636, 1388, 1318, 1259, 1179, 1090, 961, 875, 758, 684

元素分析; C 30.78, H 1.94, F 36.38 (Calc.; C 30.59, H 1.80, F 36.52)

MASS (m/z) 157 ($[M+H]^+$)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}=10.9^\circ$ ($C=2.0$, メタノール)。

【0061】

実施例4 (R)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸の調製

(S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルの代わりに (R)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸ベンジルエステルを用いて、実施例3と同様の条件で反応を行うことにより、(R)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸を得た (収率93%)。このものの ^1H 及び ^{13}C -NMR及びIRスペクトルデータは実施例3に示したものと同一であった。

【0062】

(分析結果)

元素分析; C 30.67, H 1.72, F 36.71 (Calc.; C 30.59, H 1.80, F 36.52)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}=-10.9^\circ$ ($C=2.0$, メタノール)。

【0063】

実施例5 (S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の調製

窒素雰囲気下、攪拌子を備えた500mlの丸型3つ口フラスコに1.0M水素化ジイソブチルアルミニウム/ヘキサン溶液 (2400ml, 2.40mol)を加えた。その溶液を -80°C に冷却した。(S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸 (149.82g, 0.96mol) のジクロ

ロメタン (600 g) 溶液を滴下ロートより 2 時間かけて添加した。-70℃で一時間攪拌した後、-50℃で 6 時間攪拌した。反応溶液を -80℃に冷却し、メタノール (100 g) とジクロロメタン (100 g) の混合溶液を 2 時間かけて滴下し、反応を停止した。0℃に冷却した 18% HCl 水溶液 1800 ml に反応溶液を 2 時間かけて滴下した後、塩化ナトリウム 160 g を加えた。ジエチルエーテル 500 ml で 2 回抽出し、溶媒を減圧留去し、(S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸 (98.6 g) を得た (収率 65%)。これをトルエン (400 ml) で再結晶操作 2 回行うことで、99.9 ee% の光学純度を有する (S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸 (51.6 g) を得た (収率 34%)。このものは既に報告されている (S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸と同一の¹H 及び¹³C-NMR 及び IR スペクトルデータを示すことから (S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸と決定した。

【0064】

なお、光学純度の測定は、次のようにして行なった。得られた結晶に、ジアゾメタンのエーテル溶液を加え、メチルエステル化し、この溶液を以下の条件でガスクロマトグラフィー (GC) 分析し光学純度を算出した。

【0065】

カラム: クロムパック社製 CP-Chiracil-Dex CB (0.25 mm×25 m)

カラム温度: 70℃

検出器: FID。

【0066】

(分析結果)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -18.9^\circ$ (C=4.0, メタノール)。

【0067】

実施例 6 (R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の調製

(S)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸の代わりに (R)-2,3-エポキシ-2-トリフルオロメチルプロピオン酸を使用して、実施例 5 と同様の条件下で反応を実施し、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を得た (収率 36%)。この物は既に報告されている (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸と同一の¹H 及び ¹³C-NMR 及び IR スペクトルデータを示すことから (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸と決定した。

【0068】

(分析結果)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = 18.9^\circ$ (C=4.0, メタノール)

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬、農薬の中間体として有用な光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸の効率的な製造方法を提供する。

【解決手段】 α , α , α -トリフルオロメタクリル酸ベンジルエステルを不斉エポキシ化して得られる光学活性含フッ素化合物を、水素添加反応し、次いで金属水素化物を用いた還元反応によって光学活性 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を製造する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 4 0 7 5 8
受付番号	5 0 2 0 1 7 7 5 0 1 5
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 4 年 1 1 月 2 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成14年11月25日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 4 0 7 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 3 0 0]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 1 2 月 2 日
 [変更理由] 住所変更
 住 所 山口県新南陽市開成町 4 5 6 0 番地
 氏 名 東ソー株式会社

2. 変更年月日 2 0 0 3 年 4 月 2 1 日
 [変更理由] 住所変更
 住 所 山口県周南市開成町 4 5 6 0 番地
 氏 名 東ソー株式会社